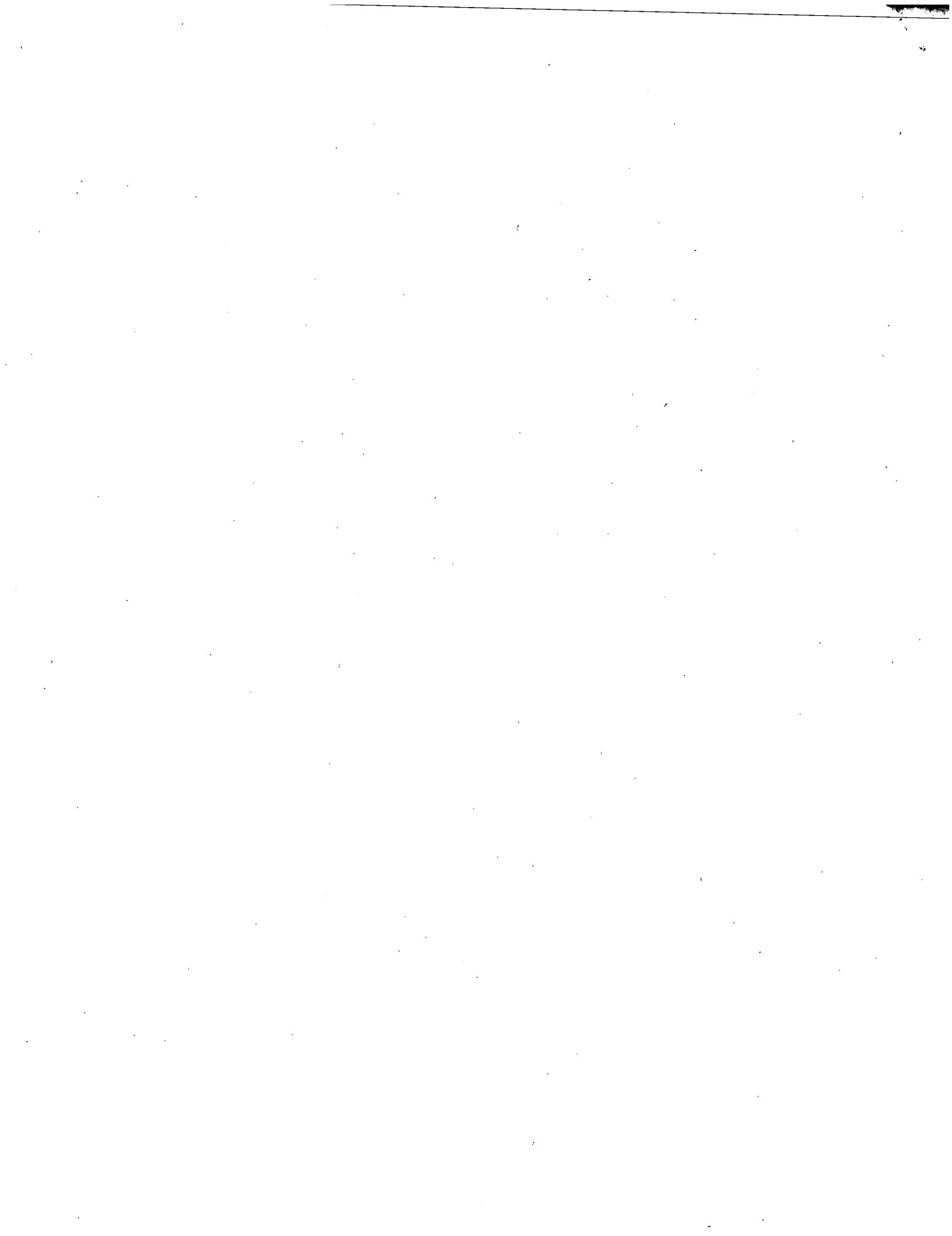


L3 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION LTD  
AN 1997-237355 [22] WPIDS  
DNC C1997-076383  
TI New (R)-(-)-5-methoxyphenyl-5-methyl-2-oxazolidinone derivatives - are tumour necrosis factor production inhibitors useful for treatment of inflammatory diseases e.g. rheumatoid arthritis, septic shock, ARDS and asthma.  
DC B03  
IN DINTER, H; FAULDS, D; KIRSCH, G; LAURENT, H; OTTOW, E; SCHNEIDER, H; WACHTEL, H  
PA (SCHD) SCHERING AG  
CYC 33  
PI DE--19540475 A1 19970424 (199722)\* 5p <--  
WO--9715561 A1 19970501 (199723) DE 23p  
RW: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE  
W: AU CA CN CZ FI HU JP KR MX NO NZ PL RU SK TR  
ZA--9601074 A 19970430 (199723) 25p  
AU--9647123 A 19970515 (199736)  
NO--9801688 A 19980415 (199829)  
FI--9800862 A 19980417 (199833)  
CZ--9801201 A3 19980715 (199835)  
EP---859766 A1 19980826 (199838) DE  
R: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE  
SK--9800495 A3 19980909 (199848)  
CN--1200115 A 19981125 (199915)  
HU--9802630 A2 19990428 (199924)  
ADT DE--19540475 A1 1995DE-1040475 19951020; WO--9715561 A1 1996WO-DE00259 19960209; ZA--9601074 A 1996ZA-0001074 19960209; AU--9647123 A 1996AU-0047123 19960209; NO--9801688 A 1996WO-DE00259 19960209, 1998NO-0001688 19980415; FI--9800862 A 1996WO-DE00259 19960209, 1998FI-0000862 19980417; CZ--9801201 A3 1996WO-DE00259 19960209, 1998CZ-0001201 19960209; EP---859766 A1 1996EP-0902871 19960209, 1996WO-DE00259 19960209; SK--9800495 A3 1996WO-DE00259 19960209, 1998SK-0000495 19960209; CN--1200115 A 1996CN-0197740 19960209; HU--9802630 A2 1996WO-DE00259 19960209, 1998HU-0002630 19960209  
FDT AU--9647123 A Based on WO--9715561; CZ--9801201 A3 Based on WO--9715561; EP---859766 A1 Based on WO--9715561; HU--9802630 A2 Based on WO--9715561  
PRAI 1995DE-1040475 19951020  
AN 1997-237355 [22] WPIDS  
AB DE 19540475 A UPAB: 19970612  
(R)-(-)-5-methoxyphenyl-5-methyl-2-oxazolidinone derivatives of formula (I) are new : where R = 1-5C hydrocarbyl.  
USE - (I) are useful as tumour necrosis factor (TNF) production inhibitors for treatment of disease states caused by TNF stimulation i.e. allergic and inflammatory, pulmonary, infectious and bone-eroding diseases such as rheumatoid arthritis, rheumatoid spondylitis, osteoarthritis, gout, sepsis, septic shock, endotoxic shock, gram-negative sepsis, toxic shock syndrome, ARDS, pulmonary sarcosis, asthma, silicosis, cachexia, osteoporosis, inflammatory CNS diseases of the CNS such as cerebral malaria, multiple sclerosis, pan-encephalitis, infectious diseases such as AIDS and BSE.  
Dosage is 0.5-10 preferably 0.1-5 mg/day.  
ADVANTAGE - The (-) enantiomer shows a 4-fold improvement (head-twitch test) when compared with the racemate.  
Dwg.0/0





⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

# Offenlegungsschrift

⑯ DE 195 40 475 A 1

⑯ Int. Cl. 5:

C 07 D 263/24

A 61 K 31/42

// C07M 9:00

⑯ Aktenzeichen: 195 40 475.0  
⑯ Anmeldetag: 20. 10. 95  
⑯ Offenlegungstag: 24. 4. 97

⑯ Anmelder:

Schering AG, 13353 Berlin, DE

⑯ Erfinder:

Laurent, Henry, 13467 Berlin, DE; Kirsch, Gerald,  
14199 Berlin, DE; Ottow, Eckhard, 12203 Berlin, DE;  
Wachtel, Helmut, 14057 Berlin, DE; Schneider,  
Herbert, 10707 Berlin, DE; Dinter, Harald, San Rafael,  
Calif., US; Faulds, Daryl, Mill Valley, Calif., US

⑯ Chirale Methylphenyloxazolidinone

⑯ (R)-(-)-Methylphenyloxazolidinonderivate, deren Herstellung und Verwendung in Arzneimitteln.

DE 195 40 475 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

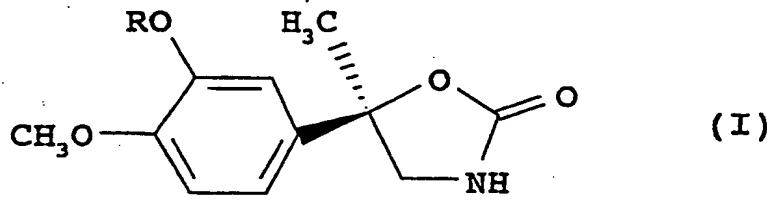
DE 195 40 475 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft (R)-(-)-Methylphenyloxazolidinon-Derivate, deren Herstellung und Verwendung in Arzneimitteln.

5 Aus dem US-Patent 4.186.129 ist bekannt, daß Phenylloxazolidinonderivate phosphodiesterasehemmende Eigenschaften besitzen und darüberhinaus zentraldepressiv, antidopaminerg, antinoziceptiv und antikonvulsiv wirken. Ferner wird in EP-0198919 beschrieben, daß Phenylloxazolidinone bei topischer Applikation antiinflammatorische Eigenschaften besitzen und in EP-0270482 wird die gute neuropsychotrope Wirksamkeit von Phenylloxazolidinonen offenbart.

10 Es wurde nun gefunden, daß (R)-(-)-Methylphenyloxazolidinone der Formel I



worin

R einen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 5 C-Atomen bedeutet,

überraschenderweise sich gegenüber dem Razemat durch eine stark erhöhte Wirksamkeit auszeichnen. Als 25 Kohlenwasserstoffrest sei beispielsweise Ethyl, Propyl, Isobutyl, Cyclobutyl und Cyclopentyl genannt.

Die Verbindungen der Formel I, die in den genannten Publikationen als Razemate beschrieben sind, inhibieren auch die TNF-Produktion und sind daher zur Behandlung von Krankheiten geeignet, die über die Aktivierung von TNF vermittelt werden.

Unter Krankheiten, die durch TNF vermittelt werden, sind sowohl Krankheiten zu verstehen, die durch 30 Produktion von TNF ausgelöst werden wie auch Krankheiten, bei denen durch TNF andere Cytokine wie beispielsweise IL-1 oder IL-6 beeinflußt werden.

Unter TNF ist sowohl TNF- $\alpha$  als auch TNF- $\beta$  zu verstehen, die beide durch die Verbindungen der Formel I antagoniert werden. Bevorzugt wird TNF- $\alpha$  inhibiert.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich daher auch zur Herstellung eines pharmazeutischen Präparates, 35 das zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen in Lebewesen verwendet wird, die durch Stimulation von TNF ausgelöst werden. Als Erkrankungen, die durch excessive oder unregulierte TNF-Stimulation beeinflußt werden, sind beispielsweise allergische und inflammatorische Erkrankungen, pulmonare Erkrankungen n, infektiöse Erkrankungen und Knochenresorptionserkrankungen bekannt wie Rheumatoide Arthritis, Rheumatoide Spondylitis, Osteoarthritis, Gicht, Sepsis, septischer Schock, Endotoxin-Schock, Gramnegative Sepsis, 40 Toxisches Schocksyndrom, ARDS (Akutes Atemnotsyndrom), Pulmonare Sarkoidose, Asthma, Silikose, Kachexie, Osteoporose, Asthma, Silikose, Organschädigung nach Reperfusion, inflammatorische Erkrankungen des ZNS wie Cerebrale Malaria, Multiple Sklerose, Panencephalitis, Infektionserkrankungen wie AIDS, Rinderwahnssinn.

Die Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I in den genannten Indikationen kann durch entsprechende 45 übliche pharmakologische Tests gezeigt werden.

Die neuen (R)-(-)-Methylphenyloxazolidinone können aus dem Razemat durch Chromatographie an chiralen Säulen oder über Diastereomeren mit optisch aktiven Hilfsstoffen erhalten werden. Als optisch aktiver Hilfsstoff ist beispielsweise (R)-1-(1-Naphthyl)-ethylisocyanat geeignet, das die Herstellung der optisch aktiven Verbindung auf einfachem Weg in guten Ausbeuten ermöglicht. Die Umsetzung wird in inerten Lösungsmitteln wie 50 Toluol, Benzol u. a. oder deren Gemische in Gegenwart einer organischen Base, beispielsweise einem tertiären Amin wie Triethylamin bei erhöhter Temperatur bzw. Siedetemperatur des Reaktionsgemisches vorgenommen. Das erhaltene Gemisch der diastereomeren Allophanate wird durch Chromatographie an Silicagel quantitativ in die Komponenten aufgetrennt. Die separierten diastereomeren Allophanate werden anschließend durch Behandlung mit Basen beispielsweise mit Alkalialkoholaten in polaren Lösungsmitteln in die optisch aktiven 55 Methylphenyl-oxazolidinone aufgespalten. Als polare Lösungsmittel sind beispielsweise cyclische und acyclische Ether wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether geeignet.

Zweckmäßigerweise wird die Umsetzung unter Inertgas durchgeführt.

Die Erfindung umfaßt auch das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I dadurch, daß man 60 deren Razemat mit einem optisch aktiven Hilfsstoff in das Diastereomerengemisch überführt und anschließend den optisch aktiven Hilfsstoff abtrennt oder deren Razemat an chiralen Säulen chromatographiert.

Am Beispiel von 5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-S-methyl-2-oxazolidinon (Verbindung 1) kann gezeigt werden, daß die (R)-(-)- optisch aktive Verbindung überraschenderweise die wirksame Verbindung darstellt.

Die verbesserte Wirksamkeit der neuen chiralen Methylphenyloxazolidinon-Derivate im Vergleich mit dem Razemat kann anhand der für Phosphodiesterase Typ IV (PDE IV)-Inhibitoren charakteristischen Head twitch- 65 und Grooming-Reaktion an Ratten gezeigt werden. Das Razemat und die entsprechenden Enantiomeren wurden den männlichen Wistar-Ratten intraperitoneal (i.p.) verabreicht und das Auftreten von Head twitches und Grooming während der 15.—75. Minute nach Injektion durch Beobachtung erfaßt. Wie aus Tabelle 1 ersichtlich

ist, erwies sich das (+)-Enantiomer gegenüber dem Razemat als 4-fach (Head twitches) bzw. 60-fach (Grooming) schwächer wirksam, während das (-)-Enantiomer 4-fach stärker (Head twitches) bzw. gleich wirksam (Grooming) im Vergleich zum Razemat war.

Tabelle I

5

Verbindung	Head-Twitch Test MED i.p. [mg/kg]	Grooming MED i.p. [mg/kg]
(R)-(-)-1	0,39	0,1
(R,S)-1	1,56	0,1
(S)-(+)-1	6,25	6,25

10

15

Da die neuen Verbindungen der Formel I sich nicht nur durch gesteigerte Wirksamkeit auszeichnen, sondern auch durch geringe Nebenwirkungen und verminderte Toxizität, ist die Verwendung von (R)-(-)- optisch aktiven Methylphenyloxazolidinonen zur Herstellung von Arzneimitteln besonders günstig. 20

Die Mittel werden nach üblichen Verfahren hergestellt, indem man den Wirkstoff mit geeigneten Träger-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffen in die Form eines pharmazeutischen Präparates bringt, das für die enterale oder parenterale Applikation geeignet ist. Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Die Applikation kann oral oder sublingual als Feststoff in Form von Kapseln oder Tabletten oder als Flüssigkeit in Form von Lösungen, Suspensionen, Elixieren, Aerosolen oder Emulsionen oder rektal in Form von Suppositorien oder in Form von gegebenenfalls auch subcutan anwendbaren Injektionslösungen oder topisch oder intrathekal erfolgen. Als Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittel-formulierung sind die dem Fachmann bekannten inerten organischen und anorganischen Trägermaterialien geeignet wie z. B. Wasser, Gelantine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. Gegebenenfalls können darüberhinaus Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel, Emulgatoren oder Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer enthalten sein. 25

30

Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositoren, Kapseln oder in flüssiger Form z. B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen.

35

Als Trägersysteme können auch grenzflächennahe Hilfsstoffe wie Salze, Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide und deren Mischungen sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie z. B. Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie z. B. als Saft, dem gegebenenfalls Süßstoff beigefügt wird.

40

Die Verbindungen der Formel I werden in Dosierungen angewendet, die ausreichend sind, die TNF-Produktion auf normale oder geringere Werte herabzusetzen.

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5–10 mg, vorzugsweise 0,1–5 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehrere Tagesdosen gegeben werden kann.

45

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese aus den genannten Publikationen bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar.

Die nachfolgenden Beispiele sollen das erfundungsgemäße Verfahren erläutern.

## Ausgangsverbindungen

50

## (R,S)-2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-1-propylamin

16.9 g 3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-acetophenon werden unter Erwärmen in 12.5 ml Trimethylsilylcyanid gelöst. Nach Zugabe von 700 mg Zinkiodid tritt eine starke Wärmetönung auf; danach wird auf 20°C abgekühlt und 30 Minuten unter Stickstoff gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 100 ml Tetrahydrofuran versetzt und innerhalb von 20 Minuten in eine Lösung von 4.4 g Lithiumalanat in 100 ml Tetrahydrofuran getropft. Nach weiteren 30 Minuten werden 100 ml einer gesättigten Kaliumnatriumtartrat-Lösung vorsichtig hinzugegeben. Es bildet sich eine breiartige Masse, von der sich die Tetrahydrofuranphase abdekantieren lässt. Der breiige Rückstand wird sieben mal mit je 100 ml Diethylether extrahiert, die Extrakte werden zusammen mit der Tetrahydrofuranphase im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 300 ml Ethylacetat gelöst und dreimal mit je 50 ml 2 N Chlorwasserstoffsäure ausgezogen. Die vereinigten sauren Extrakte werden mit 4 N Natronlauge auf pH 13 eingestellt und sechsmal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die Etherauszüge werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält als Rückstand 16.4 g (R,S)-2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-1-propylamin mit einem Schmelzpunkt von 82°C.

55

60

65

## (R,S)-5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon

Eine Lösung von 16.4 g (R,S)-2-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-2-hydroxy-1-propylamin in 150 ml Tetrahydrofuran wird mit 10.2 g Carbonyldiimidazol versetzt und 3 Stunden beim Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand wird in 500 ml Ethylacetat gelöst und die Lösung zweimal mit je 50 ml 2 N Chlorwasserstoffsäure und anschließend mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Als Rückstand erhält man 17.7 g (R,S)-5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon, Schmelzpunkt 83.5°C.

10

## Beispiel 1

## Darstellung und Trennung der diastereomeren Allophanate

17.7 g (R,S)-5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon werden in 240 ml Toluol gelöst. Nach Zugabe von 9 ml Diethylamin und 12.8 g (R)-1-(1-Naphthyl)-ethylisocyanat wird die Reaktionslösung 17 Stunden unter Stickstoff zum Sieden erhitzt und anschließend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand von 31.1 g wird an einer Vertex Stahlsäule in drei Portionen chromatographiert. (Länge: 300 mm, Innendurchmesser: 62 mm, Adsorbens: Kromasil 100, 13 µm, Mobile Phase: Hexan Diethylether, 6:4, Druck: 3.32 MPa, Flußrate: 100 ml/min). Es werden 11.5 g N-[(R)-1-Naphthyl]ethyl](R)-5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon-3-carbonsäureamid, Schmelzpunkt 124°C,  $[\alpha]_D = -8^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>), sowie 13.5 g N-[(R)-1-(1-Naphthyl)ethyl]-S-5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon-3-carbonsäureamid, ölig,  $[\alpha]_D = -41^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>), eluiert.

## (R)-(-)-5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon

25

Eine Lösung von 11.0 g N-[(R)-1-(1-Naphthyl)ethyl]-R-5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon-3-carbonsäureamid in 230 ml Tetrahydrofuren wird unter Eiskühlung und in einer Stickstoffatmosphäre mit 2.3 g Kaliummethyletat versetzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 700 ml Ethylacetat wird zweimal mit je 50 ml 2 N Chlorwasserstoffsäure und anschließend mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt von 12.3 g wird an einer Vertex-Stahlsäule chromatographiert. (Länge: 300 mm; Innendurchmesser: 62 mm; Adsorbens: Kromasil 100, 13 µm; Mobile Phase: Hexan-Ethylacetat, 7:3; Druck: 2.88 MPa; Flußrate: 100 ml/min). Es werden 6.68 g eluiert und aus Hexan-Dichlormethan umkristallisiert. Ausbeute: 6.23 g (R)-(-)-5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon, Schmelzpunkt 84°C,  $[\alpha]_D = -41^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

35

## (S)-(+)-5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon

Eine Lösung von 490 mg N-[(R)-1-(1-Naphthyl)ethyl]-S-5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon-3-carbonsäureamid in 10 ml Tetrahydrofuren wird in einer Stickstoffatmosphäre mit 90 mg Kaliummethyletat versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 50 ml Ethylacetat wird zweimal mit je 10 ml 2 N Chlorwasserstoffsäure und anschließend mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt von 470 mg wird an einer Vertex-Stahlsäule chromatographiert. (Länge: 300 mm; Innendurchmesser: 62 mm; Adsorbens: Kromasil 100, 13 µm; Mobile Phase: Hexan-Ethylacetat, 7:3; Druck: 1.2 MPa; Flußrate: 100 ml/min). Es werden 260 mg kristallines (S)-(+)-5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon eluiert, Schmelzpunkt 80°C,  $[\alpha]_D = +38^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

45

Analog werden erhalten:

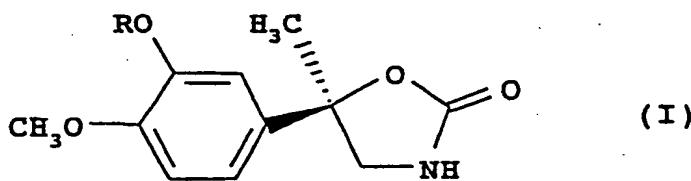
(R)-(-)-5-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon, Schmelzpunkt 87°C,  
(R)-(-)-5-(3-n-Propoxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon, Schmelzpunkt 93°C.

50

## Patentansprüche

## 1. (R)-(-)-Methylphenyloxazolidinonderivate der Formel I

55



60

worin

R ein n Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 5 C-Atomen bed. utet.

65 2. (R)-(-)-5-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon (R)-(-)-5-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon (R)-(-)-5-(3-Propoxy-4-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxazolidinon nach Anspruch 1.

3. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach Anspruch 1 oder 2.

4. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behand-

lung von Krankheiten, die durch die Aktivierung des Tumonekrosefaktors vermittelt werden.  
5. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung Multipler Sklerose.  
6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß man deren Razemat mit einem optisch aktiven Hilfsstoff in das Diastereomerengemisch überführt und anschließend 5 den optisch aktiven Hilfsstoff abtrennt.  
7. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß man deren Razemat an chiralen Säulen chromatographiert.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**- Leerseite -**